

한국인에서 혈중 전립선특이항원치에 따른 전립선 생검 양성률에 관한 다기관 연구

A Multicenter Study of the Detection Rate for Prostate Cancer according to the Serum Prostate-Specific Antigen Level in Korean Men

Dong Hyeon Lee, Won Jae Yang¹, Byung Ha Chung¹, Sun Il Kim², Se Joong Kim³, Young Sig Kim⁴, Hong Sup Kim⁵, Do Hwan Seong⁶, Jae Man Song⁷, Seung Choul Yang¹, Sang Hyeon Cheon⁸, In Rae Cho⁹, Jin Seon Cho¹⁰, Young Deuk Choi¹, Sung Joon Hong¹, Chun Il Kim¹¹

From the Department of Urology, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, ¹Yonsei University, Seoul, ²Hanyang University, Seoul, ³Ajou University, Suwon, ⁴Konkuk University, Chungju, ⁵Inha University, Incheon, ⁶Wonju Yonsei University, Wonju, ⁷Ulsan University, Ulsan, ⁸Inje University, Seoul, ⁹Hallym University, Chuncheon, ¹⁰Keimyung University, Daegu, ¹¹Ilsan Hospital, National Health Insurance Corporation, Ilsan, Korea

Purpose: The incidence of prostate cancer is increasing in Korea, but compared with western countries, the incidence is relatively low. The detection rate of prostate cancer, according to the serum prostate-specific antigen (PSA) level, is reportedly different in Korean men, but this remains to be confirmed. We retrospectively reviewed the data of prostate biopsies, and evaluated the detection rate of prostate cancer from biopsies, according to the serum PSA level in Korean men.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the results of 2,422 Korean men who had undergone prostate biopsies at 12 medical centers. Prostate biopsies were performed in cases of high PSA levels, greater than 4ng/ml, or abnormal findings on digital rectal examination.

Results: Of the 2,422 men, 39.7% had a positive biopsy. With PSA levels between 4 and 10ng/ml, the detection rate of prostate cancer was 15.9%. This rate was similar to that of the Japanese (15.8%), but quite different from that of American men (25%). With PSA levels above 10ng/ml, 59.5% of men had a positive biopsy. For PSA levels ≥ 4 ng/ml and ≥ 10 ng/ml, the detection rates were 42.1 and 59.5%, respectively.

Conclusions: When the serum PSA levels were divided into 4 subdivisions (4.0-10.0, 10.0-20.0 and 20.0-100.0ng/ml and more than 100.0ng/ml), the detection rates were 15.9, 34.1, 66.2 and 93.8%, respectively. (*Korean J Urol* 2005;46:433-437)

Key Words: Prostate-specific antigen, Biopsy, Detection, Prostate cancer

대한비뇨기과학회지
제 46 권 제 5 호 2005

이화여자대학교, ¹연세대학교,
²한양대학교, ³아주대학교,
⁵건국대학교, ⁶인하대학교,
⁷원주연세대학교, ⁸울산대학교,
⁹인제대학교, ¹⁰함림대학교,
¹¹계명대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ⁴국민건강보험공단
일산병원 비뇨기과

이동현 · 양원재¹ · 정병하¹ · 김선일²
김세중³ · 김영식⁴ · 김홍섭⁵ · 성도환⁶
송재만⁷ · 양승철¹ · 전상현⁸ · 조인래⁹
조진선¹⁰ · 최영득¹ · 홍성준¹ · 김천일¹¹

접수일자 : 2004년 11월 2일
채택일자 : 2004년 12월 2일

교신저자: 김천일
계명대학교 의과대학
비뇨기과학교실
대구시 중구 동산동 194
☎ 700-712
TEL: 053-250-7114
FAX: 053-250-7795
E-mail: cikim@dsmc.or.kr

서 론

1979년 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA)이 인체에서 최초로 정량되고¹ 임상적으로 적용된 이후 전세계적으로 전립선암의 발생률이 급격하게 증가하였으며 특

히 이전에 직장수지검사에서 촉지가 되지 않아서 진단이 어려웠던 장기에 국한된 전립선암의 조기진단에 극적인 진보가 이루어졌다.^{2,4}

1980년대 말 Myrtle 등⁵이 혈중 PSA의 정상치를 0-4ng/ml로 제안하고, Catalona 등⁶이 혈중 PSA 4ng/ml이 전립선 생검에 대한 절단치로 그 유효성을 입증한 이래 혈중 PSA 수

치에 따른 전립선 생검의 양성률에 대하여 많은 연구가 있어 왔다. 이것은 전립선 생검을 시행하는 데 기초적인 자료로서 생검을 받는 환자와 그것을 결정하는 의사 모두에게 중요한 자료이다. 전립선암의 발생률이 매우 높은 미국의 경우 이미 대규모 환자에 대한 연구를 통해 각 PSA 구간별로 전립선암의 양성률에 대한 결과가 보고되어 있다.^{2,6} 그러나 전립선암의 발생률은 나라와 인종에 따라 차이가 크다. 전립선암에 이환되는 사람이 미국 백인의 경우에는 10만 명당 101명인데 비해 우리와 같은 인종인 일본인의 경우에는 10분의 1 미만인 9명으로 보고되어 있다.⁷ 이런 점에서 볼 때 외국의 결과를 한국인에게 그대로 적용시키기는 무리가 있다.

현재까지 국내에서도 이에 대한 연구가 있어 왔으나 실제로 충분한 숫자의 생검을 통한 연구는 미미하고 연구 결과 간에도 차이가 있다.⁸⁻¹¹ 본 연구는 이를 보완하기 위한 다기관 연구로서 전립선 생검을 시행받은 환자들의 후향적 분석을 통해 한국인에서 혈중 PSA 수치에 따른 전립선암의 양성률을 알아보고 국내의 연구결과와 비교하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 1993년부터 2002년 사이의 10년 동안 국내 12개 병원에서 전립선 생검을 시행받은 총 2,467명의 환자들 중 자료가 불완전한 42명과 원발장기가 불분명한 mucinous carcinoma가 보고된 3명을 제외한 나머지 2,422명의 결과를 분석하였다. 생검은 혈중 PSA가 4ng/ml 이상인 경우, 직장수지검사서 경결 등의 비정상 소견이 있는 경우, 혹은 경직장 전립선 초음파에서 말초대에 저반향성을 보이는 등 임상적으로 전립선암이 의심되는 경우 시행하였다. 분석에 포함된 모든 생검은 초생검이었으며 생검 전 농도, 급성요폐, 요도관 삽입이나 finasteride 복용 등 혈중 PSA에 영향을 미치는 요인이 있었던 경우는 결과 분석에서 제외하였다. 대상환자의 평균 연령은 66.1세 (38-91)였다.

2. 방법

혈중 PSA치의 검사방법은 radioimmunometric assay, chemiluminescent immunoassay 등을 이용하였다. 원칙적으로 환자들은 침생검 전날 fluoroquinolone 계열의 경구용 항생제를 투여받았으며 조직검사는 환자가 측와위를 취한 상태에서 경직장초음파 유도하에 18gauge 침을 장착한 생검총을 이용하여 시행하였다. 전립선의 횡단면과 시상면의 영상을 얻은 후 저반향 병변 등의 이상소견과 전립선 용적을 측정하였다. 전립선 용적의 계측은 prolate ellipsoid formula

(전립선 크기=0.5233x횡길이x종길이x전후길이)를 이용하였다. 생검부위 횡수는 표준 6분법을 기본으로 하였다.

3. 결과 분석

대상환자를 PSA 구간별로 나누어 양성률을 구하였다. 통계처리는 Student's t-test와 Pearson's chi-square test를 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. 통계프로그램은 윈도우용 SPSS 11.5판을 사용하였다.

결 과

1. 전립선암과 비전립선암 환자군의 비교

분석에 포함된 총 2,422명 중 조직검사 결과 전립선암으로 진단된 환자는 962명 (39.7%)이었다. 비전립선암으로 진단된 나머지 1,460명은 정상조직이 813명 (55.7%), 전립선비대증 및 염증 등 양성질환이 589명 (40.3%)이었고, 그 외 atypical small acinar proliferation (ASAP)이 26명 (1.8%), 전립선상피내종양 14명 (1.0%), 전립선 결핵, 이행상피세포암이 각각 5명 (0.3%), 전립선 림프종, 육종이 각각 4명 (0.3%) 등이었다. 혈중 PSA 수치의 중앙값은 전립선암 환자들에서 37.7ng/ml (0.4-10,900), 비전립선암 환자들에서 8.3ng/ml (0.1-178)이었다 ($p<0.001$). 양 군 사이에 환자의 나이, 전립선 크기, 전립선 생검 횡수 등은 차이가 없었다 (Table 1).

2. 혈중 PSA에 따른 전립선암 양성률

혈중 PSA 수치를 4ng/ml 미만, 4-10ng/ml, 10-20ng/ml, 20-100ng/ml, 100ng/ml 이상으로 나누었을 때 각 구간의 양성률은 각각 12.4%, 15.9%, 34.1%, 66.2%, 93.8%로, PSA 4ng/ml 이상에서 혈중 PSA 구간이 증가할수록 통계학적으로 유의하게 양성률이 증가하였다 ($p<0.001$) (Table 2).

전립선 생검의 양성률은 PSA 4ng/ml 이상을 기준으로 하였을 때에는 42.1%였으며, PSA 10ng/ml 이상을 기준으로 하였을 때는 59.5%였다.

Table 1. Patients' characteristics: cancer versus non-cancer

	Cancer	Non-cancer
No. of patients	962	1,460
Mean age	70.4±9.3	69.4±11.0
Mean prostate volume	45.1±21.8	46.1±23.5
Mean site No. biopsies	6.7±1.7	7.1±2.1
Median PSA* (range)	37.7 (0.4-10,900)	8.3 (0.1-178)

PSA: prostate-specific antigen, *: $p<0.001$

Table 2. The detection rates of prostate cancer according to the serum PSA level

PSA (ng/ml)	No. of patients	Patients with positive biopsy	Detection rate (%)
< 4.0	193	24	12.4
4.0-10.0*	889	141	15.9
10.0-20.0*	558	190	34.1
20.0-100.0*	458	303	66.2
≥ 100.0*	324	304	93.8
Total	2,422	962	39.7

PSA: prostate-specific antigen, *: $p < 0.001$, compared with lower level group, respectively

고 찰

본 연구와 외국의 결과를 비교하여 보면 혈중 PSA 수치가 4-10ng/ml의 환자들에서 전립선암 양성률은 15.9%로, 일본인을 대상으로 한 Gretzer와 Egawa¹²의 연구에서 보고된 15.8%와는 거의 유사한 결과를 보였으나 미국인을 대상으로 한 Partin 등¹³의 연구에서의 25%보다는 낮았다. 혈중 PSA 수치가 10ng/ml 이상인 경우에 전립선암 양성률은 우리나라와 일본이 59.5%로 같았지만 이 역시 미국의 67%보다 낮았다. 전립선 생검을 통한 전립선암의 진단에 있어서 한국인과 일본인은 인종적으로 거의 동일하지만, 두 나라 모두 미국인에 비해서는 같은 PSA 구간에서 전립선암의 양성률이 낮은 것을 알 수 있다(Table 3).

직장을 통한 전립선 생검의 결과는 국내의 경우 1979년 Jung 등¹⁴이 최초로 보고하였고 당시는 PSA나 초음파가 적용되기 전으로 거의 직장수지검사에 따라 생검을 시행하였다. 1992년 Kim 등¹⁵은 PSA가 국내에 소개된 이후 처음으로 혈중 PSA 수치에 따른 전립선암의 양성률에 대해 보고하였으나 100례 정도의 적은 환자를 대상으로 하여 그 의미가 크지 않은 것으로 판단된다.

1990년대 말과 2000년대에 접어들면서 국내에서도 혈중 PSA 수치를 이용한 전립선암의 진단이 구미 선진국과 같이 활발히 이루어졌다. 이에 따라 국립암센터에 의해 이루어진 2002년도 한국 중앙암등록사업 조사 결과 전립선암은 지난 8년간 211%가 증가하여 모든 암 중에서 발생률의 증가율이 가장 높은 암으로 조사되었다. 그 동안 이루어진 혈중 PSA 수치에 따른 전립선 생검에 대한 국내 연구에서 비교적 충분한 인원을 대상으로 한 연구는 모두 최근에 이루어진 것으로 2002년 이후 4개가 있다.⁸⁻¹¹

Table 3. Detection rate of prostate cancer on biopsy

PSA (ng/ml)	Current study	Japan ¹²	USA ¹³
0-4	12.4	14.7	—
4-10	15.9	15.8	25
> 10	59.5	59.5	67

PSA: prostate-specific antigen

Table 4. Comparison of the detection rates of prostate cancer on biopsy between studies

PSA (ng/ml)	Current study (%)	Jung et al. ⁸ (%)	Oh et al. ⁹ (%)	Lee et al. ¹⁰ (%)	Lee et al. ¹¹ (%)
4-10	15.9	23.0	13.2	12.9	11.7
10-	59.5	56.5	52.1	—	—
10-20	34.1	31.3	22.2	24.9	—
20-100	66.2	69.2	—	—	—
100-	93.8	100.0	—	—	—
Total patients	2,229	282	284	770	1,020

PSA: prostate-specific antigen

직장수지검사나 경직장초음파 소견과 상관없이 혈중 PSA 수치에 따른 전립선 생검의 암 양성률을 본 연구와 위 4개의 연구를 포함한 총 5개의 연구결과를 서로 비교하여 보았을 때 (Table 4), PSA 수치가 4-10ng/ml인 경우에 암 양성률은 Jung 등⁸의 연구에서 23.0%로 다른 4개 연구결과인 11.7-15.9%에 비해 다소 높게 나타났다. 그러나 Jung 등⁸의 연구에서 이 범위에 해당되는 환자 수는 135명으로 5개의 연구 중 가장 적었다. 반면에 가장 많은 1,020명의 환자를 대상으로 한 Lee 등¹¹의 연구에서는 11.7%로 보고되었다. PSA 수치가 10-20ng/ml의 환자들 경우에는 본 연구와 Jung 등⁸, Oh 등⁹ Lee 등¹⁰의 4개의 연구 결과 22.2-34.1%로 보고되었다. 그중에서 비교적 많은 환자들을 대상으로 한 본 연구와 Lee 등¹⁰의 연구에서는 각각 34.1%와 24.9%로 보고되었다. PSA 수치가 20-100ng/ml에서는 본 연구와 Jung 등⁸의 연구에서 각각 66.2%, 69.2%, 100ng/ml 이상인 범위에서는 역시 각각 93.8%와 100%로, 양 연구 간에 대상 환자 수에서 많은 차이가 있었으나 비슷하게 보고되었다. PSA 수치가 10ng/ml을 초과한 모든 환자들을 대상으로 한 경우 본 연구와 Jung 등⁸, Oh 등⁹ 세 연구 결과가 52.1-59.5%로 비슷한 암 양성률을 나타냈다. 각 연구의 대상 환자수는

1,340명, 147명, 140명이다. 본 연구는 다른 연구들에 비해 상대적으로 대규모 집단을 대상으로 한 연구로 양성률에 있어서 비교적 소규모 환자를 대상으로 한 Jung 등⁸이나 Oh 등⁹의 연구와 비슷한 결과를 보였고, 본 결과는 한국인의 혈중 PSA 수치에 따른 전립선암 양성률을 어느 정도 대표할 수 있는 자료라고 생각한다.

위 연구 결과들에 포함된 환자들은 직장수지검사의 소견과 상관없는 환자들로 직장수지검사가 정상인 군과 비정상인 군이 섞여 있다. 널리 알려진 대로 전립선 생검의 양성률을 높이기 위한 가장 효과적인 방법은 직장수지검사와 혈중 PSA를 동시에 고려하여 생검을 시행하는 것이다. 직장수지검사와 혈중 PSA를 전립선암의 선별검사로 사용하든 두 개가 동시에 비정상일 때의 양성률이 어느 하나만 비정상일 때보다 더 높다.^{16,17} Lee 등¹⁰의 연구에서도 혈중 PSA가 4-10ng/ml일 때에는 전립선 생검의 암 양성률이 직장수지검사가 정상인 경우 7.82%, 비정상인 경우 26.67%였고, 혈중 PSA가 10-20ng/ml에서는 각각 16.78%와 42%로 양 구간에서 모두 현격한 차이를 보였다. 그러나 직장수지검사는 검사자에 의존적인 주관적인 검사이므로, 본 연구에서는 총 12개 병원에서 실제로 많은 사람에게 의해 직장수지검사가 시행되어 결과 분석에서는 제외하였으며, 이는 본 연구의 제한점이라 할 수 있다. 본 연구에서 혈중 PSA가 4ng/ml 미만인 환자들은 모두 직장수지검사에서 이상소견을 보인 환자들로 194명 중 24명(12.4%)이 전립선암으로 진단되었다. 따라서 향후 혈중 PSA가 4ng/ml 미만인 환자에서 조직생검 양성률이 직장수지검사와 어떠한 연관성을 갖는지는 이 구간에서의 조직생검의 기준을 결정하는 데 매우 중요한 연구라고 생각한다.

비전립선암군으로 분류된 전립선상피내종양이나 ASAP는 재생검을 할 경우 전립선암이 나올 가능성이 있겠으나 본 연구는 초생검에 대한 것으로 분석에 고려하지 않았다.

또한 본 연구결과의 해석에서 취약점으로는 생검 방법과 생검 조직의 갯수가 통일되지 못했다는 점이 있다. 이는 후향적으로 이루어지는 다기관 연구의 문제점일 수 있겠으나 술자에 따라 생검 결과에 차이가 있다 해도 전립선 생검은 무작위 생검이므로 표적생검보다는 그 영향이 상대적으로 적으며, 생검부위 갯수도 평균 6.8개로 대부분 표준 6부위 생검을 따랐기 때문에 그 오차는 상대적으로 크지 않을 것으로 생각하나, 이는 향후 전향적 연구에 의해 보완되어야 할 것으로 보인다.

결 론

한국인의 혈중 PSA 수치에 따른 전립선 생검 양성률은

일본인을 대상으로 한 결과와 유사하였고 서양인의 생검 진단율보다는 낮은 경향을 보였다. 혈중 PSA 수치를 4ng/ml 미만, 4-10ng/ml, 10-20ng/ml, 20-100ng/ml, 100ng/ml 이상으로 나누었을 때 각 구간의 양성률은 각각 12.4%, 15.9%, 34.1%, 66.2%, 93.8%로, PSA 4ng/ml 이상의 구간에서 통계적으로 유의하게 양성률이 증가하였다.

REFERENCES

1. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63
2. Brawley OW. Prostate carcinoma incidence and patient mortality: the effects of screening and early detection. *Cancer* 1997;80:1857-63
3. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293-306
4. Stephenson RA. Prostate cancer trends in the era of prostate-specific antigen. An update of incidence, mortality, and clinical factors from the SEER database. *Urol Clin North Am* 2002;29:173-81
5. Myrtle J, Ivor L. Measurement of PSA in serum by two immunometric method (Hybritech Tandem-R/Tandem-E PSA). In: Catalona WH, Coffey DS, Karr JP, editors. *Clinical aspects of prostate cancer: assessment of new diagnosis and management procedures*. New York: Elsevier; 1989;161-71
6. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152:2037-42
7. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. *Cancer incidence in five continents*. 7th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997;1-35
8. Jung BC, Kim TH, Jeong SJ, Kwak C, Lee SE. The clinical usefulness of the prostate-specific antigen density, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography in the screening test of prostate cancer in Koreans. *Korean J Urol* 2002;43:14-8
9. Oh JS, Yoon DK. The necessity of transrectal prostate biopsy in advanced prostate cancer: the dependence of sensitivity, specificity and positive predictive value on serum PSA level. *Korean J Urol* 2003;44:1256-61
10. Lee SB, Kim CS, Ahn HJ. Comparative analysis of sextant and extended prostate biopsy. *Korean J Urol* 2004;45:524-9
11. Lee SC, Lee SC, Kim WJ. Value of PSA density, PSA velocity and percent free PSA for detection of prostate cancer in patients with serum PSA 4-10ng/ml patients. *Korean J Urol* 2004;45:747-52
12. Egawa S. Detection of prostate cancer by prostate-specific antigen. *Biomed Pharmacother* 2001;55:130-4
13. Gretzer MB, Partin AW. PSA levels and the probability of

- prostate cancer on biopsy. Eur Urol 2002;43(Suppl 1):21-7
14. Jung PM, Bang JS, Park YH. Clinical observation on the transrectal needle biopsy. Korean J Urol 1979;20:603-5
15. Kim CS, Ahn TY. The role of serum prostate specific antigen in prostatic cancer and benign prostatic hyperplasia. Korean J Urol 1992;33:806-11
16. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994;151:1283-90
17. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1817-23